

PPTA^{-/-} à des stimulations nociceptives modérées et intenses, qu'elles soient thermiques, mécaniques ou chimiques. La réponse inflammatoire neurogène déclenchée par une application locale de capsaïcine est également absente. En revanche, l'allodynie observée dans deux modèles de douleur chronique (arthrite induite par adjuvant de Freund et neuropathie périphérique) n'est pas modifiée chez les souris *PPTA*^{-/-} par rapport aux souris normales, ce qui montre que les tachykinines (SP et/ou NKA) ne sont pas indispensables au développement et au maintien de l'allodynie et que la sensibilisation centrale déclenchée par une lésion prolongée ne dépend pas de la présence de ces neuropeptides. Les résultats de l'autre étude [5] sont proches de ceux de l'étude précédente bien que présentant quelques variations, en particulier liées à la nature du test utilisé. Les différences observées entre ces deux études peuvent résulter des fonds génétiques utilisés qui ne sont

pas les mêmes, ou approches expérimentales différentes.

L'ensemble de ces résultats montre pour l'essentiel que la SP est un maillon important dans la chaîne événementielle qui conduit du stimulus nociceptif à la réponse comportementale adaptée, interprétable en terme de réaction douloureuse. Mais il ne s'agit que de l'un des mécanismes complexes, parmi d'autres, mis en jeu dans la perception de la sensation douloureuse. La SP n'est pas le neuromédiateur central de la douleur que certains auteurs ont tenté d'imposer (*P = pain!*), mais pourrait jouer un rôle de « conditionneur synaptique » [1] en modulant les réponses des neurones nociceptifs à d'autres entrées, glutamatergiques, par exemple.

En revanche, les résultats obtenus avec les souris *RNK1*^{-/-} concernant l' AIS et le comportement agressif soulignent l'importance du rôle de la SP dans la mise en jeu de la réponse de l'organisme à des facteurs de *stress* tels que douleur, blessure ou invasion du

territoire, qui présentent une valeur adaptative manifeste pour sa survie. Dans ce contexte, les antagonistes des RNK1, dont les propriétés antalgiques sont difficiles à interpréter à l'aide des résultats pharmacologiques obtenus chez l'animal, pourraient avoir des applications thérapeutiques plus larges, par exemple dans le traitement des affections liées au *stress*.

B.C.

1. De Koninck Y. Transmission nerveuse de la douleur: mécanismes endogènes de contrôle au niveau spinal. *Med Sci* 1997; 13: 542-8.
2. Bozic CR, Lu B, Höpken UE, Gerard C, Gerard NP. Neurogenic amplification of immune complex inflammation. *Science* 1996; 273: 1722-5.
3. De Felipe C, Herrero JF, O'Brien JA, Palmer JA, Doyle CA, Smith AJH, Laird JMA, Belmonte C, Cervero F, Hunt SP. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 1998; 392: 394-7.
4. Cao YQ, Mantyh PW, Carlson EJ, Gillespie AM, Epstein CJ, Basbaum AI. Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. *Nature* 1998; 392: 390-4.
5. Zimmer A, Zimmer AM, Baffi J, Usdin T, Reynolds K, König M, Palkovits M, Mezey E. Hypoalgesia in mice with a targeted deletion of the tachykinin 1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2630-5.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La mouche, le parfum et les intégrines.** Chez la mouche, la mémoire olfactive semble impliquer essentiellement une structure particulière appelée corps pédonculés ou *mushroom bodies*. Les animaux qui en sont dépourvus ne sont plus capables, notamment, de mémoriser l'association d'une odeur à un choc électrique. Différents gènes, préférentiellement exprimés dans cet organe ont déjà été identifiés: *dunce*, *rutabaga*, *DCO*, *amnesiac*, *DCREB2*. Leur rôle indique que l'AMPc est très probablement impliqué dans la modulation de la physiologie des neurones qui contrôlent la plasticité comportementale (*m/s* n° 7, vol. 2, p. 407, n° 8, vol. 11, p. 1175). Un nouveau gène intervenant dans la mémorisation à court terme vient d'être cloné par une équipe américaine [1]. Il s'agit cette fois d'un gène codant pour une protéine très différente, une intégrine. Le nouveau gène isolé, appelé *Volado* (en référence à une

expression familière chilienne signifiant « sans esprit » ou « sans mémoire », souvent utilisée, allez savoir pourquoi, à l'adresse des scientifiques!), comprend deux unités transcriptionnelles codant pour des nouvelles α -intégrines essentiellement exprimées dans les corps pédonculés. Les mutants de ces protéines sont, dès l'état hétérozygote, incapables d'apprendre des tâches d'évitement provoquées par l'association d'un choc électrique à l'émission d'une certaine odeur. L'acuité olfactive de ces mutants est, par ailleurs, normale ainsi que leur réponse au choc électrique. En réexprimant de façon conditionnelle la protéine chez les mutants, les auteurs ont élégamment démontré que *Volado* intervenait directement dans la mémorisation à court terme et non pas seulement dans la formation ou le développement des neurones des *mushroom bodies*. Il suffit en effet d'induire l'expression de *Volado* trois heures avant les tâches

d'apprentissage pour que les mutants recouvrent une mémorisation tout à fait normale. En revanche, dans les heures qui suivent l'induction, la capacité d'apprentissage diminue parallèlement à la diminution de l'expression de la protéine. Il semble donc que les intégrines jouent également un rôle dynamique pour la plasticité neuronale et comportementale. Comment ces protéines agissent-elles? Passent-elles par une voie de transduction parallèle ou liée à l'AMPc ou bien jouent-elles leur rôle *via* des modifications physiques des connexions synaptiques? Le mystère est encore entier. Ces résultats permettent néanmoins de suggérer à Patrick Süskind, l'auteur du « Parfum », que son héros était peut-être porteur d'une mutation activatrice d'une alpha-intégrine...

[1. Grotewiel MS, *et al.* *Nature* 1998; 391: 455-60.]